

Р.Е. КАЛИНИН, И.А. СУЧКОВ, А.С. ПШЕННИКОВ, С.А. ВИНОГРАДОВ

**МАРКЕРЫ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ИХ ВЛИЯНИЕ НА АДАПТАЦИЮ
АУТОВЕНОЗНЫХ КОНДУИТОВ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ
МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ**

Рязанский государственный медицинский университет, г. Рязань,
Российская Федерация

В современной практике сосудистых хирургов реваскуляризация окклюзированного артериального сегмента является основным методом лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей. Споры о выборе пластического материала при реконструкции бедренно-подколенно-тибиального сегмента не прекращаются более полувека. Аутовенозный конduit из большой подкожной вены по-прежнему остается «золотым стандартом» сосудистой реконструктивной хирургии. Однако до 50% аутовенозных трансплантатов теряют свою проходимость в течение 5 лет. Реакция аутовены в артериальной циркуляции и ее морфо-функциональные изменения в современной литературе остаются плохо охарактеризованными. В настоящее время набирают популярность маркеры эмбриональной артериовенозной дифференцировки эндотелиальных клеток, обуславливающие судьбу артерий и вен. Ephrin-B2 специфически экспрессируется в артериальном эндотелии, тогда как Eph-B4 — в венозном. Артериализация аутовены характеризуется потерей венозного маркера Eph-B4 без приобретения артериального Ephrin-B2, что сопровождается отрицательным морфологическим ремоделированием стенки вены, заключающемся в утолщении стенки. Eph-B4 в венозном эндотелии взаимодействует с рядом молекул, такими как eNOS, caveolin и др., регулируя процесс адаптации. Дальнейшее исследование адаптации венозного кондуита в артериальной циркуляции позволит улучшить наше понимание данного процесса, а также результаты аутовенозных реконструкций.

Ключевые слова: эндотелий, аутовенозное шунтирование, артериализация аутовены, адаптация аутовены, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, eph-B4, ephrin-B2

Revascularization of the occluded arterial segments is currently the main treatment method in patients with critical limb ischemia. Discussions regarding the choice of the best conduit for the reconstructive procedures on the femoro-popliteal-tibial segments have been continuing over the last five decades. Autovenous conduits using the great saphenous vein remain the golden standard in vascular reconstructive surgery. However, up to 50% of autovenous transplants lose patency within 5 years. Reaction of venous conduit to arterial circulation and its morphofunctional changes are not fully described in present-day medical literature. Markers of embryonic arteriovenous differentiation of endothelial cells determining the fate of both arteries and veins have gained popularity within past years. Ephrin-B2 is specifically expressed in arterial endothelium while Eph-B4 is expressed in venous endothelial cells. Arterialization of the autovenous conduit is characterized by the loss of the venous marker Eph-B4 without obtaining the arterial marker Ephrin-B2, which is accompanied by the negative morphological remodeling of the venous wall, i.e. its thickening. Eph-B4 in venous endothelium interacts with a number of molecules including eNOS, caveolin and others, thus regulating the process of adaptation. Further studies of the adaptation of venous conduits to arterial circulation may help improve our understanding of this process and results of the autovenous reconstructive procedures.

Keywords: endothelium, autovenous bypass, arterialization of the venous conduit, adaptation of the autovenous conduit, atherosclerosis, endothelial dysfunction, eph-B4, ephrin-B2

Novosti Khirurgii. 2019 Jan-Feb; Vol 27 (1): 91-100

Markers of Arteriovenous Differentiation of Endothelial Cells and Their Influence on Adaptation of Autovenous Conduits in Main Arteries Reconstructive Surgery

R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, A.S. Pshennikov, S.A. Vinogradov

The articles published under CC BY NC-ND license



Введение

Заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) занимают третье место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости населения развитых стран, уступая поражению коронарного и каротидного бассейнов. Проблема

лечения данной категории пациентов является актуальной медико-социальной проблемой современной медицины [1]. Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) является наиболее драматичным финалом ЗАНК, обуславливая высокую смертность и инвалидизацию лиц трудоспособного возраста [2]. Не вызывает со-

мнений преимущество прямой реваскуляризации по сравнению с консервативной терапией [2, 3]. Для пациентов с КИНК использование аутовенозного трансплантата в качестве кондукта в бедренно-подколенной позиции является «золотым стандартом» открытой реконструктивной сосудистой хирургии при протяженном окклюзионно-стенотическом поражении артерий нижних конечностей (тип C и D по TASC II) [2, 4, 5]. В отличие от современных синтетических трансплантатов, уступающих по проходимости в отдаленном периоде, венозный кондукт из большой подкожной вены является не просто тропным соединительнотканым каналом. Это «живой», развивающийся биологический протез, имеющий функциональную эндотелиальную выстилку и реагирующий как на местные, так и системные молекулярные и гемодинамические стимулы, регулируя сосудистый тонус и гомеостаз [6].

Адаптация аутовены к артериальной гемодинамике, исторически определенная как «артериализация», является сложным процессом, включающим воспаление и ремоделирование стенки, апоптоз, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, а также изменение функционального состояния венозного эндотелия [7, 8]. Данный процесс является необходимой адаптивной реакцией венозной стенки, направленной на стабилизацию артериальных гемодинамических сил. Однако у 30-50% пациентов в течение 5 лет данная реакция приобретает патологический гиперреактивный характер, сходный с неоинтимальной гиперплазией при артериальном повреждении, обуславливая нарушение проходимости трансплантата в результате тромбоза и потерю конечности [9, 10].

Реакция венозных кондуктов, помещенных в артериальный кровоток, а также факторы, обуславливающие лучшие результаты аутовенозных реконструкций, в современной литературе остаются плохо описанными.

Цель. Анализ современных данных о маркерах артериовенозной дифференцировки эндотелиальных клеток и изменений их экспрессии во время адаптации аутовенозных трансплантатов к артериальной гемодинамике.

Артериовенозная дифференцировка эндотелиальных клеток

Кровеносные сосуды являются одной из первых структур, образующихся у эмбрионов позвоночных, и выполняют ряд важнейших функций на протяжении всей жизни человека. Васкулогенез — это процесс формирования кровеносных сосудов, возникающий на ранней

стадии эмбриогенеза. Эндотелиальные клетки (ЭК) начинают образовываться в стенке желточного мешка из гемангиобластов, имеющих мезенхимальное происхождение. В результате их миграции и дифференцировки происходит образование первичного сосудистого сплетения. Ангиогенезом называют процесс разветвления сосудистого сплетения на артерии и вены в результате миграции и пролиферации ЭК с образованием функциональной системы кровообращения [11].

В конце прошлого века в экспериментальных работах по эмбриональному развитию различных видов позвоночных было обнаружено, что ЭК в прорастающих кровеносных сосудах дифференцируются в артериальную и венозную линию в сочетании с экспрессией нескольких генетических маркеров, которые определяют клеточную судьбу с ранней стадии эмбрионального развития [12]. Было выявлено, что ephrin-B2, Notch-4, Dll-4 и NP-1 специфически экспрессируются артериальными ЭК, в то время как Eph-B4, NP-2, COUP-TFII — венозными [13, 14]. В последующем на морфологию стенки влияют также биомеханические факторы, связанные с особенностями гемодинамики в различных участках сосудистого русла [15].

В современном представлении артериовенозная дифференцировка эндотелиальных клеток регулируется по пути Shh — VEGF/COUP-TFII — Dll-Notch — Ephrin/Eph [14].

Sonic hedgehog (Shh) является транскрипционным фактором, регулирующим эпителиально-мезенхимальные взаимоотношения. Доказана роль Shh во время дифференцировки кровеносных сосудов, а также в неоангиогенезе [16]. В ЭК Shh индуцирует экспрессию vascular endothelial growth factor (VEGF) [13]. Клетки, лишенные Shh, не проявляют артериальной дифференцировки, поскольку не могут экспрессировать на поверхности VEGF [14].

Vascular endothelial growth factor (VEGF) вызывает широкий спектр эффектов в сосудистой системе, а также является критическим регулятором сосудистого развития во время эмбриогенеза [17]. Потеря единственного аллеля гена достаточна для того, чтобы вызвать раннюю эмбриональную летальность вследствие отказа образования сосудистой системы [13]. VEGF представлен несколькими изоформами (A, B, C, D и PlGF). VEGF-A является основным регулятором как патологических, так и физиологических функций ЭК. Биологические эффекты VEGF-A опосредуются связыванием с тремя рецепторами (VEGF-R1, 2 и 3), а также с ко-рецепторами, такими как нейропилины [18]. Связывание VEGF-A с его гетеродимерным

рецептором VEGF-R2 стимулирует путь Dll-Notch в эндотелии, обуславливая приобретение артериального фенотипа [15, 19].

Dll-Notch сигнальная система имеет важное значение для дифференцировки артериальных ЭК и представлена четырьмя трансмембранными рецепторами (Notch-1, 2, 3 и 4), взаимодействующими с пятью лигандами (Jagged-1 и 2, Dll-1, 3 и 4), причем Dll-4 является одним из первых идентифицированных маркеров, специфичных для артерий [20]. Активация пути Dll-Notch в эндотелии вызывает увеличение экспрессии ephrin-B2 с одновременным подавлением Eph-B4, тем самым препятствуя приобретению венозного фенотипа ЭК [21].

Судьба развития вен классически считалась путем «по умолчанию». Позже было обнаружено, что дифференцировка венозных ЭК находится под контролем COUP-TFII через подавление сигнальной передачи Notch [22].

Chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor 2 (COUP-TFII) является транскрипционным фактором, критически важным для дифференцировки венозных ЭК при эмбриональном развитии, а также играет роль при ангиогенезе, метаболизме веществ, опухолевой прогрессии и метастазировании во взрослом организме [23]. COUP-TFII в венозном эндотелии снижает регуляцию VEGF и его ко-рецептора нейропилина-1 (NP-1), предотвращая активацию Notch, тем самым индуцируя экспрессию венозного Eph-B4, не вызывая экспрессии артериального ephrin-B2 [22].

Eph/ephrin. Eph (the erythropoietin-producing hepatocellular) — рецепторы относятся к семейству трансмембранных тирозинкиназ и активируются мембранно-связанными ephrin-лигандами. Эфрин был обнаружен и назван в честь сверхэкспрессии в эритропоэтин-продуцирующей гепатоцеллюлярной карциноме [24]. Эфрины играют ключевую роль во время эмбрионального развития тканей у позвоночных [14]. Взаимодействие между лиганд-рецептором способствует различным клеточным ответам в сосудистой системе, включая адгезию, миграцию и ангиогенез [25, 26].

Поскольку эфрины являются трансмембранными белками, вполне вероятно, что взаимодействие Eph-ephrin происходит во время непосредственного контакта клетки с клеткой. Стимуляция индуцирует аутофосфорилирование рецептора, инициируя распространение разнообразного сигнального каскада в клетке, характерного для тирозинкиназ [27]. Примечательно, что сигнализация может быть двусторонней. Данное взаимодействие может приводить к активации внутриклеточной пере-

дачи сигналов как через Eph-рецептор (прямая сигнализация), так и через ephrin-лиганд (обратная сигнализация). Как правило, прямая сигнализация обеспечивает миграцию клетки, тогда как обратная вызывает адгезионный ответ [26].

На основании структурных характеристик и аффинности связывания лиганд-рецепторов, эфрины принято разделять на лиганды — ephrin-A и B и, соответственно, рецепторы — Eph-A и B [13]. Лиганд ephrin-B2 специфически экспрессируется артериями, в то время как Eph-B4, один из его рецепторов, показывает специфическую экспрессию в венах [12]. Передача Eph-ephrin сигналов необходима для формирования первых осевых сосудов — дорсальной аорты и кардинальной вены. У мышей кардинальная вена образуется путем прорастания Eph-B4 позитивных клеток из ранней дорсальной аорты, которая содержит как Eph-B2, так и Eph-B4 клетки-предшественники [28]. Генетическая мутация Eph-B4 или ephrin-B2 приводит к серьезным сердечно-сосудистым дефектам в эксперименте, включая нарушение ангиогенеза желточного мешка, что подчеркивает критическую роль эфринов в эмбриональном ангиогенезе [12].

Поскольку эфрины были признаны в качестве основных физиологических регуляторов эмбриональной сосудистой дифференцировки [24], их функция в зрелой сосудистой системе была неизвестна и ассоциировалась с патологическими функциями, такими как опухолевый ангиогенез [29, 30]. В связи с современными достижениями молекулярной биологии наше понимание их функции расширилось. Теперь известно, что специфическая картина экспрессии венозного и артериального маркеров сохраняется во взрослом организме, обуславливая ремоделирование сосудов [31].

Адаптация аутоген к артериальной гемодинамике

Изменение экспрессии венозного эндотелиального маркера — Eph-B4 и артериального — ephrin-B2 в процессе адаптации венозного трансплантата к артериальной среде было продемонстрировано в нескольких экспериментальных и клинических исследованиях. F.A. Kudo et al. [32] показал, что периферические и коронарные аутовенозные трансплантаты при повторных вмешательствах вследствие тромбоза или окклюзии характеризуются значительным утолщением стенки за счет внутренней и средней оболочек, содержащих большое количество гладкомышечных кле-

ток (ГМК). Экспрессия Eph-B4 в эндотелии трансплантатов значительно снижается по сравнению с нативными подкожными венами без индукции ephrin-B2 [32]. Однако данные патологические клинические образцы с нарушенной проходимостью могут искажать картину экспрессии исследуемых маркеров. В экспериментальной модели протезирования сонной артерии сегментом яремной вены у крыс линии Fischer [32], Eph-B4 обильно экспрессировался в яремных венах как в эндотелии, так и в α -актин-положительных ГМК, тогда как в его экспрессия была также резко снижена в артериализованной вене. Ни ephrin-B2, ни другие маркеры артериальной специфичности (dll-4, notch-1, 3 и 4) не были экспрессированы в эндотелии венозного трансплантата. Аналогичные результаты были получены A. Muto et al. [33] в экспериментальной работе по протезированию брюшного отдела аорты участком аутоветны мышам C5746. Помещенная в артериальную циркуляцию вена уменьшает экспрессию Eph-B4 без индукции ephrin-B2. В нескольких исследованиях *ex vivo* показано, что подкожные вены человека, подвергнутые перфузии высоким давлением в биореакторе, сходным с артериальным кровотоком, теряют маркер венозной идентичности Eph-B4 и не обретают артериальный, в отличие от вен, перфузированных низким давлением [34, 35]. Кроме того, вены сохраняют функциональный эндотелиальный монослой, что подтверждается данными морфометрии и экспрессией молекул адгезии [34]. Данное наблюдение признает важность гемодинамических факторов в механизме адаптации аутовенозных трансплантатов.

Результаты этих исследований показывают, что эмбриональные маркеры артериовенозной дифференцировки функционально активны в постнатальном периоде и активно поддерживают артериальную и венозную специфичность ЭК, регулируя морфологию и функцию артерий и вен. Адаптация венозного трансплантата к артериальной циркуляции характеризуется потерей венозной идентичности без приобретения артериальной, что сопровождается утолщением стенки аутоветны [32]. По мнению T. Isaji et al. [5], исторически закрепленный термин «артериализация» вены для обозначения структурных и функциональных изменений венозной стенки в артериальном кровотоке не является правильным с позиции молекулярной биологии, поскольку артериализованная вена не приобретает маркеров артериальной идентичности и, соответственно, артериальный фенотип.

Поскольку Eph-B4 регулирует морфологию нативной венозной стенки, препятствуя ее

утолщению, была высказана гипотеза о том, что изменение его активности может модифицировать ход адаптации, предупредив чрезмерное утолщение стенки аутоветны. Эффект измененной передачи сигнала Eph-B4 был исследован *in vivo* в экспериментальной модели и *in vitro* в культуре эндотелиальных клеток человека [33, 36]. Стимуляция Eph-B4 специфическим растворимым лигандом ephrin-B2/Fc приводила к фосфорилированию рецептора и сохранению экспрессии Eph-B4 в венозных ЭК, что сопровождалось уменьшением толщины стенки и сохранением венозного фенотипа [33, 36]. Динамика изменения экспрессии Ki-67 и каспазы-3 показала, что уменьшение толщины стенки не было вызвано уменьшением пролиферации или усилением апоптоза ГМК [36]. Аналогичные результаты были также получены в результате сверхэкспрессии Eph-B4 с помощью вирусного вектора. Наротив, трансплантаты вен, полученные от мышей с генетически уменьшенной сигнализацией Eph-B4 (фенотип EphB4+/-), которые имели более толстую стенку [33]. Таким образом, сохранение маркера венозной идентичности Eph-B4 связано с положительным адаптивным ремоделированием венозного трансплантата во время адаптации к артериальной среде.

Эффекторы Eph-B4 в эндотелиальных клетках

Eph-B4 взаимодействует с рядом других молекул, регулируя каскад передачи сигналов и разнообразных биологических эффектов в ЭК [31]. Активированный Eph-B4 связан с Cav-1, eNOS, PI3Ks, MAPK и др.

Кавеола и кавеолин. Кавеолы представляют собой специализированные инвагинационные структуры цитоплазматической мембраны многих клеток [37]. Кавеолин (Cav) был идентифицирован как основной структурный белок кавеолы, необходимый для ее сборки. Среди трех изоформ (Cav-1, 2 и 3) Cav-1 является основным белком кавеолы в ЭК, где регулирует различные функции: транцитоз и метаболизм веществ, проницаемость и тонус сосудов, ангиогенез и ремоделирование [38]. Кавеола представляет собой мембрано-сенсорный рецептор, участвующий в механотрансдукции гемодинамических стимулов в условиях измененного кровотока [39]. Генетическое удаление Cav-1 (Cav-1 -/- фенотип) приводит к полной потере кавеол у мышей. Данный фенотип не является летальным, но включает сердечные и легочные аномалии, что свидетельствует о важности функции Cav-1 в ЭК [31].

В нескольких исследованиях показано, что

Cav-1 необходим для Eph-B4-опосредованной адаптации вены [33, 36, 40]. В венозном эндотелии активация Eph-B4 сопровождается увеличением фосфорилирования Cav-1, которое уменьшается в эндотелиальных клетках мышей с уменьшенной активностью Eph-B4 (фенотип EphB4+/-). Артериализация венозных трансплантатов *in vivo* характеризуется потерей Eph-B4 с одновременным снижением фосфорилирования Cav-1 по сравнению с нативными венами, а также утолщением стенки. Стимуляция Eph-B4 как *in vitro*, так и *in vivo* приводит к увеличению фосфорилирования Cav-1, что сопровождается уменьшением утолщения стенки, увеличением миграции ЭК и производства оксид азота. Венозные трансплантаты от Cav-1 нокаутных мышей, имплантированные в мышей дикого типа, показали, что элиминация Cav-1 приводит к утолщению стенки вены, снижению миграции эндотелиальных клеток и производства оксида азота, а также отсутствию реакции на стимуляцию Eph-B4 [36].

Полученные данные свидетельствуют о положительной роли кавеолина как эффектора Eph-B4 в венозном эндотелии при адаптации аутовенозных кондуитов к артериальной гемодинамике. Генетическое уменьшение экспрессии кавеолина и связанное с этим отрицательное ремоделирование, заключающееся в утолщении стенки, подчеркивает роль кавеолина как мембрано-сенсорного рецептора эндотелия, регулирующего архитектуру сосудистой стенки.

Оксид азота. Большое количество исследований посвящено изучению оксида азота (NO), играющего важную роль во многих физиологических и патологических сердечно-сосудистых событиях у человека [41]. NO образуется из L-аргинина под действием NO-синтазы (NOS). Выделяют три изоформы NOS (I, II и III): нейрональная (nNOS), индуцибельная (iNOS) и эндотелиальная (eNOS). Различные формы по-разному участвуют в образовании, метаболизме и реализации эффектов оксида азота [41]. Известно, что базальная секреция NO венозными ЭК ниже по сравнению с артериальными [42]. Хирургическая травма, а также артериальная гемодинамика приводят к повреждению ЭК [8], что сопровождается нарушением производства или эффектов NO.

Наибольший практический интерес представляет изучение активности eNOS при адаптации аутовен к артериальной среде как основной изоформы, участвующей в патогенезе эндотелиальной дисфункции. Ингибирование eNOS и снижение образования или биодоступности NO ускоряют пролиферацию и миграцию ГМК, что приводит к неоинтимальной гиперплазии [43, 44].

eNOS в основном экспрессируется в ЭК [41]. Большая часть eNOS связана с кавеолой. Cav-1 является физиологическим ингибитором активности eNOS, приводя к снижению базальной секреции NO в условиях покоя [45, 46].

Несколько исследований показали, что Eph-B4 регулирует активность eNOS и выделение NO в эндотелиальных клетках [36, 40, 47]. Стимуляция Eph-B4 в культуре ЭК *in vitro* активирует фосфорилирование eNOS, усиливает выделение NO в среду и миграцию ЭК. Данные эффекты были блокированы введением ингибитора eNOS — L-NAME, а также в клетках с генетическим удалением eNOS или Eph-B4 [40]. Артериализованные венозные трансплантаты человеческих и экспериментальных вен характеризуются утолщением стенки и потерей экспрессии Eph-B4 с одновременным увеличением фосфорилирования и активности eNOS по сравнению с нативными венами [36]. Ультрасонография и гистологическое исследование показали, что экспериментальные трансплантаты вен с генетическим удалением eNOS, имплантированные в мышей дикого типа, имеют менее толстые стенки через 21 день наблюдения по сравнению с контрольной группой, что указывает на положительное ремоделирование стенки. В данном наблюдении уменьшение толщины стенки сопровождалось сохранением экспрессии Eph-B4 [47].

Результаты исследований *in vivo* и *in vitro* являются неоднозначными. Eph-B4 стимулирует фосфорилирование eNOS в культуре ЭК, тогда как снижение экспрессии Eph-B4 при адаптации аутовены в артериальном русле связано с повышенной активностью eNOS. Вполне вероятно, что существуют различные молекулярные посредники, участвующие в регуляции пути Eph-B4-eNOS при адаптации аутовены в целом организме, что обуславливает более сложную систему взаимодействий по сравнению с изолированными ЭК [31, 45].

Возможно, увеличение eNOS в венозных трансплантатах связано с уменьшением активности Cav-1 и ослаблением его ингибирующего действия на eNOS. До конца не ясно, как влияет увеличение фосфорилирования и активность eNOS на метаболизм и эффекты NO в венозной стенке при повреждении эндотелиального монослоя в результате хирургических манипуляций при подготовке кондуита, наложении анастомозов, разрушении клапанов при использовании методики «*in situ*» или ишемии/реперфузии стенки вены при реверсивном шунтировании, а также в результате последующей адаптации к артериальной гемодинамике [48].

Заключение

Проведенный анализ литературы показывает, что специализация эндотелиальных клеток в эмбриогенезе осуществляется в результате сложной экспрессии генетических маркеров артериовенозной дифференцировки в совокупности с гемодинамическими особенностями, предъявляемыми эндотелию в различных участках сосудистого русла, обуславливая структурную и функциональную гетерогенность эндотелиальных клеток.

На адаптацию венозного трансплантата в реконструктивной сосудистой хирургии влияет как артериальная гемодинамика, характеризующаяся пульсирующим кровотоком высокого давления и пристеночного напряжения сдвига, так и изменение активности маркеров артериовенозной дифференцировки. Эфрины, ассоциированные ранее с патологическими функциями, сохраняют свою экспрессию в постнатальном периоде, участвуя в поддержании морфологии сосудистой стенки. Артериализованная аутовена характеризуется потерей маркера венозной идентичности Eph-B4 без приобретения артериального Ephrin-B2, что сопровождается утолщением стенки аутовены. Сохранение венозного фенотипа путем стимуляции Eph-B4 оказывает положительное адаптивное ремоделирование на стенку аутовены.

Потеря Eph-B4 сопровождается изменением активности кавеолина, эндотелиальной синтетазы оксида азота и других молекул в клетке, регулируя процесс адаптации.

Комплексное изучение морфологического, молекулярного и функционального состояния эндотелия поможет расширить понимание процесса адаптации венозного трансплантата в артериальном русле, а полученные результаты позволят разработать новые стратегии терапии и улучшить прогноз аутовенозных инфраингиальных реконструкций у больных с заболеваниями периферических артерий.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, в рамках научного проекта 18-315-00129, и стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам, осуществляющим перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики СП-2164.2018.4.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гавриленко АВ, Котов АЭ, Калинин ВД, Кротовский МА. Современные возможности сосудистой хирургии в лечении хронической ишемии нижних конечностей (20 лет спустя). *Анналы Хирургии*. 2016;21(1-2):26-31. doi: 10.18821/1560-9502-2016-21-1-26-31
2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007 Jan;45(Suppl S):S5-67. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037
3. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Москва, РФ; 2013. 68 с. http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_LLA.pdf
4. Белов ЮВ, Винокуров ИА. Концепция подхода к хирургическому лечению критической ишемии нижних конечностей. *Кардиология и Сердеч-Сосуд Хирургия*. 2015;8(5):9-13. doi: 10.17116/kardio2015859-13
5. Isaji T, Hashimoto T, Yamamoto K, Santana JM, Yatsula B, Hu H, Bai H, Jianming G, Kudze T, Nishibe T, Dardik A. Improving the outcome of vein grafts: should vascular surgeons turn veins into arteries? *Ann Vasc Dis*. 2017 Mar 24;10(1):8-16. doi: 10.3400/avd.ra.17-00008
6. Muto A, Model L, Ziegler K, Eghbalieh, Dardik A. Mechanisms of vein graft adaptation to the arterial circulation — insights into the neointimal algorithm and management strategies. *Circ J*. 2010;74(8):1501-12. doi: 10.1253/circj.cj-10-0495
7. Калинин РЕ, Сучков ИА, Мнихович МВ, Кактурский ЛВ, Левитин АВ, Исаков СА. Особенности морфологической картины в зоне сосудистого анастомоза в различные сроки после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей. *Морфол Ведомости*. 2013;(1):21-27. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21396754>
8. Owens CD. Adaptive changes in autogenous vein grafts for arterial reconstruction: clinical implications. *J Vasc Surg*. 2010 Mar;51(3):736-46. doi: 10.1016/j.jvs.2009.07.102
9. Ambler GK, Twine CP. Graft type for femoropopliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb;11(2):CD001487. doi: 10.1002/14651858.CD001487.pub3
10. Ziegler KR, Muto A, Eghbalieh SD, Dardik A. Basic data related to surgical infrainguinal revascularization procedures: a twenty year update. *Ann Vasc Surg*. 2011 Apr;25(3):413-22. doi: 10.1016/j.avsg.2010.10.010
11. Park C, Kim TM, Malik AB. Transcriptional regulation of endothelial cell and vascular development. *Circ Res*. 2013 May 10;112(10):1380-400. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301078
12. Wang HU, Chen ZF, Anderson DJ. Molecular distinction and angiogenic interaction between embryonic arteries and veins revealed by ephrin-B2 and its receptor Eph-B4. *Cell*. 1998 May 29;93(5):741-53. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81436-1
13. Simons M, Eichmann A. Molecular controls of arterial morphogenesis. *Circ Res*. 2015 May 8;116(10):1712-24. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302953
14. Fancher TT, Muto A, Fitzgerald TN, Magri D, Gortler D, Nishibe T, Dardik A. Control of blood vessel identity: from embryo to adult. *Ann Vasc Dis*. 2008;1(1):28-34. Published online 2008 Feb 15. doi:

10.3400/avd.AVDrev0701

15. dela Paz NG, D'Amore PA. Arterial versus venous endothelial cells. *Cell Tissue Res.* 2009 Jan;335(1):5-16. doi: 10.1007/s00441-008-0706-5
16. Kanaya K, Ii M, Okazaki T, Nakamura T, Horii-Komatsu M, Alev C, Akimaru H, Kawamoto A, Akashi H, Tanaka H, Asahi M, Asahara T. Sonic Hedgehog signaling regulates vascular differentiation and function in human CD34 positive cells: vasculogenic CD34(+) cells with Sonic Hedgehog. *Stem Cell Res.* 2015 Mar;14(2):165-76. doi: 10.1016/j.scr.2015.01.003
17. Eichmann A, Simons M. VEGF signaling inside vascular endothelial cells and beyond. *Curr Opin Cell Biol.* 2012 Apr;24(2):188-93. doi: 10.1016/j.ceb.2012.02.002
18. Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(10):611-25. doi: 10.1038/nrm.2016.87
19. Yang C, Guo Y, Jadlowiec CC, Li X, Lv W, Model LS, Collins MJ, Kondo Y, Muto A, Shu C, Dardik A. Vascular endothelial growth factor-A inhibits Ephb4 and stimulates delta-like ligand 4 expression in adult endothelial cells. *J Surg Res.* 2013 Jul;183(1):478-86. doi: 10.1016/j.jss.2013.01.009
20. Benedito R, Hellström M. Notch as a hub for signaling in angiogenesis. *Exp Cell Res.* 2013 May 15;319(9):1281-88. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.01.010
21. Kondo Y, Muto A, Kudo FA, Model L, Eghbalieh S, Chowdhary P, Dardik A. Age-related Notch-4 quiescence is associated with altered wall remodeling during vein graft adaptation. *J Surg Res.* 2011 Nov;171(1):e149-60. doi: 10.1016/j.jss.2011.06.036
22. You LR, Lin FJ, Lee CT, DeMayo FJ, Tsai MJ, Tsai SY. Suppression of Notch signalling by the COUP-TFII transcription factor regulates vein identity. *Nature.* 2005;435(7038):98-104. doi: 10.1038/nature03511
23. Qin J, Tsai SY, Tsai MJ. The critical roles of COUP-TFII in tumor progression and metastasis. *Cell Biosci.* 2014;4(1):58. doi: 10.1186/2045-3701-4-58
24. Salvucci O, Tosato G. Essential roles of EphB receptors and EphrinB ligands in endothelial cell function and angiogenesis. *Adv Cancer Res.* 2012;114:21-57. doi: 10.1016/B978-0-12-386503-8.00002-8
25. Park I, Lee HS. EphB/ephrinB signaling in cell adhesion and migration. *Mol Cells.* 2015 Jan 31;38(1):14-19. doi: 10.14348/molcells.2015.2116
26. Klein R. Eph/ephrin signalling during development. *Development.* 2012 Nov;139(22):4105-9. doi: 10.1242/dev.074997
27. Yamanashi Y, Tezuka T, Yokoyama K. Activation of receptor protein-tyrosine kinases from the cytoplasmic compartment. *J Biochem.* 2012 Apr;151(4):353-9. doi: 10.1093/jb/mvs013
28. Pitulescu ME, Adams RH. Regulation of signaling interactions and receptor endocytosis in growing blood vessels. *Cell Adh Migr.* 2014;8(4):366-77. doi: 10.4161/19336918.2014.970010
29. Xiao Z, Carrasco R, Kinneer K, Sabol D, Jallal B, Coats S, Tice DA. EphB4 promotes or suppresses Ras/MEK/ERK pathway in a context-dependent manner: implications for EphB4 as a cancer target. *Cancer Biol Ther.* 2012 Jun;13(8):630-37. doi: 10.4161/cbt.20080
30. Salgia R, Kulkarni P, Gill PS. EphB4: A promising target for upper aerodigestive malignancies. *Biochim Biophys Acta.* 2018 Apr;1869(2):128-37. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.01.003
31. Hashimoto T, Tsuneki M, Foster TR, Santana JM, Bai H, Wang M, Hu H, Hanisch JJ, Dardik A. Membrane-mediated regulation of vascular identity. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2016 Mar;108(1):65-84. doi: 10.1002/bdrc.21123
32. Kudo FA, Muto A, Maloney SP, Pimiento JM, Bergaya S, Fitzgerald TN, Westvik TS, Frattini JC, Breuer CK, Cha CH, Nishibe T, Tellides G, Sessa WC, Dardik A. Venous identity is lost but arterial identity is not gained during vein graft adaptation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(7):1562-71. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.143032
33. Muto A, Yi T, Harrison KD, Dóvalos A, Fancher TT, Ziegler KR, Feigel A, Kondo Y, Nishibe T, Sessa WC, Dardik A. Eph-B4 prevents venous adaptive remodeling in the adult arterial environment. *J Exp Med.* 2011 Mar 14;208(3):561-75. doi: 10.1084/jem.20101854
34. Model LS, Hall MR, Wong DJ, Muto A, Kondo Y, Ziegler KR, Feigel A, Quint C, Niklason L, Dardik A. Arterial shear stress reduces eph-b4 expression in adult human veins. *Yale J Biol Med.* 2014 Sep;87(3):359-71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4144290>
35. Berard X, Déglise S, Alonso F, Saucy F, Meda P, Bordenave L, Corpataux JM, Haefliger JA. Role of hemodynamic forces in the ex vivo arterialization of human saphenous veins. *J Vasc Surg.* 2013 May;57(5):1371-82. doi: 10.1016/j.jvs.2012.09.041
36. Wong DJ, Lu DY, Protack CD, Kuwahara G, Bai H, Sadaghianloo N, Tellides G, Dardik A. Ephrin type-B receptor 4 activation reduces neointimal hyperplasia in human saphenous vein in vitro. *J Vasc Surg.* 2016 Mar;63(3):795-804. doi: 10.1016/j.jvs.2014.09.036
37. Иванов АН, Бугаева ИО, Куртукова МО. Структурные особенности эндотелиальных клеток млекопитающих и человека. *Цитология.* 2016;58(9):657-65. http://www.tsitologiya.cytspb.rssi.ru/58_9/ivanov1.pdf
38. Rivera M, Muto A, Feigel A, Kondo Y, Dardik A. Venous and arterial identity: a role for caveolae? *Vascular.* 2009 Jun;17(1):S10-14. doi: 10.2310/6670.2008.00088
39. Yu J, Bergaya S, Murata T, Alp IF, Bauer MP, Lin MI, Drab M, Kurzchalia TV, Stan RV, Sessa WC. Direct evidence for the role of caveolin-1 and caveolae in mechanotransduction and remodeling of blood vessels. *J Clin Invest.* 2006 May 1;116(5):1284-91. doi: 10.1172/jci27100
40. Jadlowiec CC, Feigel A, Yang C, Feinstein AJ, Kim ST, Collins MJ, Kondo Y, Muto A, Dardik A. Reduced adult endothelial cell EphB4 function promotes venous remodeling. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2013 Apr 1;304(7):C627-35. doi: 10.1152/ajpcell.00333.2012
41. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012 Apr;33(7):829-37, 837a-837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehs304
42. Onan B, Erkanli K, Onan IS, Ersoy B, Canililoglu YE, Senturk GE, Hurdag C, Yeniterzi M. The impact of vessel clamps on endothelial integrity and function of saphenous vein grafts. *Ann Vasc Surg.* 2014 Jul;28(5):1113-22. doi: 10.1016/j.avsg.2014.01.020
43. Калинин РЕ, Сучков ИА, Пшенников АС. Коррекция эндотелиальной дисфункции как компонент в лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. *Ангиология и Сосуд Хирургия.* 2014;20(3):17-22. <http://www.angiologysurgery.org/magazine/2014/3/2.htm>

44. Sugimoto M, Yamanouchi D, Komori K. Therapeutic approach against intimal hyperplasia of vein grafts through endothelial nitric oxide synthase/nitric oxide (eNOS/NO) and the Rho/Rho-kinase pathway. *Surg Today*. 2009;39(6):459-65. doi: 10.1007/s00595-008-3912-6

45. Chen Z, Bakhshi FR, Shajahan AN, Sharma T, Mao M, Trane A, Bernatchez P, van Nieuw Amerongen GP, Bonini MG, Skidgel RA, Malik AB, Minshall RD. Nitric oxide-dependent Src activation and resultant caveolin-1 phosphorylation promote eNOS/caveolin-1 binding and eNOS inhibition. *Mol Biol Cell*. 2012 Apr;23(7):1388-98. doi: 10.1091/mbc.E11-09-0811

46. Bernatchez P, Sharma A, Bauer PM, Marin E, Sessa WC. A noninhibitory mutant of the caveolin-1 scaffolding domain enhances eNOS-derived NO synthesis and vasodilation in mice. *J Clin Invest*. 2011 Sep;121(9):3747-55. doi: 10.1172/JCI44778

47. Wang M, Collins MJ, Foster TR, Bai H, Hashimoto T, Santana JM, Shu C, Dardik A. Eph-B4 mediates vein graft adaptation by regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Vasc Surg*. 2017 Jan;65(1):179-89. doi: 10.1016/j.jvs.2015.11.041

48. Калинин РЕ, Пшенников АС, Сучков ИА. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей. *Новости Хирургии*. 2015;23(3):348-52. doi: 10.18484/2305-0047.2015.3.348

REFERENCES

1. Gavrilenko AV, Kotov AE, Kalinin VD, Krotovskiy MA. Modern techniques of vascular surgery in the treatment of the chronic lower limbs ischemia. *Annaly Khirurgiia*. 2016;21(1-2):26-31. doi: 10.18821/1560-9502-2016-21-1-26-31 (in Russ.)

2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007 Jan;45(Suppl S):S5-67. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037

3. Natsional'nye rekomendatsii po vedeniiu patsientov s zabolevaniiami arterii nizhnikh konechnostei. Moscow, RF; 2013. 68 p. http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_LLA.pdf (in Russ.)

4. Belov YuV, Vinokurov IA. The concept of surgical treatment of critical limb ischemia. *Kardiologia i Serguch-Sosud Khirurgiia*. 2015;8(5):9-13. doi: 10.17116/kardio2015859-13 (in Russ.)

5. Isaji T, Hashimoto T, Yamamoto K, Santana JM, Yatsula B, Hu H, Bai H, Jianming G, Kudze T, Nishibe T, Dardik A. Improving the outcome of vein grafts: should vascular surgeons turn veins into arteries? *Ann Vasc Dis*. 2017 Mar 24;10(1):8-16. doi: 10.3400/avd.ra.17-00008

6. Muto A, Model L, Ziegler K, Eghbalieh S, Dardik A. Mechanisms of vein graft adaptation to the arterial circulation – insights into the neointimal algorithm and management strategies. *Circ J*. 2010;74(8):1501-12. doi: 10.1253/circj.cj-10-0495

7. Kalinin RE, Suchkov IA, Mnikhovich MV, Kaktursky LV, Levitin AV, Isakov SA. Peculiarities of morphological imaging at the sites of vascular anastomosis at different periods of time following lower extremity arterial reconstructive surgery. *Morfol Vedomosti*. 2013;(1):21-27. <https://elibrary.ru/item>.

asp?id=21396754 (in Russ.)

8. Owens CD. Adaptive changes in autogenous vein grafts for arterial reconstruction: clinical implications. *J Vasc Surg*. 2010 Mar;51(3):736-46. doi: 10.1016/j.jvs.2009.07.102

9. Ambler GK, Twine CP. Graft type for femoropopliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb;11(2):CD001487. doi: 10.1002/14651858.CD001487.pub3

10. Ziegler KR, Muto A, Eghbalieh SD, Dardik A. Basic data related to surgical infrainguinal revascularization procedures: a twenty year update. *Ann Vasc Surg*. 2011 Apr;25(3):413-22. doi: 10.1016/j.avsg.2010.10.010

11. Park C, Kim TM, Malik AB. Transcriptional regulation of endothelial cell and vascular development. *Circ Res*. 2013 May 10;112(10):1380-400. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301078

12. Wang HU, Chen ZF, Anderson DJ. Molecular distinction and angiogenic interaction between embryonic arteries and veins revealed by ephrin-B2 and its receptor Eph-B4. *Cell*. 1998 May 29;93(5):741-53. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81436-1

13. Simons M, Eichmann A. Molecular controls of arterial morphogenesis. *Circ Res*. 2015 May 8;116(10):1712-24. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302953

14. Fancher TT, Muto A, Fitzgerald TN, Magri D, Gortler D, Nishibe T, Dardik A. Control of blood vessel identity: from embryo to adult. *Ann Vasc Dis*. 2008;1(1):28-34. Published online 2008 Feb 15. doi: 10.3400/avd.AVDrev0701

15. dela Paz NG, D'Amore PA. Arterial versus venous endothelial cells. *Cell Tissue Res*. 2009 Jan;335(1):5-16. doi: 10.1007/s00441-008-0706-5

16. Kanaya K, Ii M, Okazaki T, Nakamura T, Horii-Komatsu M, Alev C, Akimaru H, Kawamoto A, Akashi H, Tanaka H, Asahi M, Asahara T. Sonic Hedgehog signaling regulates vascular differentiation and function in human CD34 positive cells: vasculogenic CD34(+) cells with Sonic Hedgehog. *Stem Cell Res*. 2015 Mar;14(2):165-76. doi: 10.1016/j.scr.2015.01.003

17. Eichmann A, Simons M. VEGF signaling inside vascular endothelial cells and beyond. *Curr Opin Cell Biol*. 2012 Apr;24(2):188-93. doi: 10.1016/j.ceb.2012.02.002

18. Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(10):611-25. doi: 10.1038/nrm.2016.87

19. Yang C, Guo Y, Jadlowiec CC, Li X, Lv W, Model LS, Collins MJ, Kondo Y, Muto A, Shu C, Dardik A. Vascular endothelial growth factor-A inhibits Ephb4 and stimulates delta-like ligand 4 expression in adult endothelial cells. *J Surg Res*. 2013 Jul;183(1):478-86. doi: 10.1016/j.jss.2013.01.009

20. Benedito R, Hellström M. Notch as a hub for signaling in angiogenesis. *Exp Cell Res*. 2013 May 15;319(9):1281-88. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.01.010

21. Kondo Y, Muto A, Kudo FA, Model L, Eghbalieh S, Chowdhary P, Dardik A. Age-related Notch-4 quiescence is associated with altered wall remodeling during vein graft adaptation. *J Surg Res*. 2011 Nov;171(1):e149-60. doi: 10.1016/j.jss.2011.06.036

22. You LR, Lin FJ, Lee CT, DeMayo FJ, Tsai MJ, Tsai SY. Suppression of Notch signalling by the COUP-TFII transcription factor regulates vein identity. *Nature*. 2005;435(7038):98-104. doi: 10.1038/nature03511

23. Qin J, Tsai SY, Tsai MJ. The critical roles of COUP-TFII in tumor progression and metastasis. *Cell*

- Biosci.* 2014;4(1):58. doi: 10.1186/2045-3701-4-58
24. Salvucci O, Tosato G. Essential roles of EphB receptors and EphrinB ligands in endothelial cell function and angiogenesis. *Adv Cancer Res.* 2012;114:21-57. doi: 10.1016/B978-0-12-386503-8.00002-8
25. Park I, Lee HS. EphB/ephrinB signaling in cell adhesion and migration. *Mol Cells.* 2015 Jan 31;38(1):14-19. doi: 10.14348/molcells.2015.2116
26. Klein R. Eph/ephrin signalling during development. *Development.* 2012 Nov;139(22):4105-9. doi: 10.1242/dev.074997
27. Yamanashi Y, Tezuka T, Yokoyama K. Activation of receptor protein-tyrosine kinases from the cytoplasmic compartment. *J Biochem.* 2012 Apr;151(4):353-9. doi: 10.1093/jb/mvs013
28. Pitulescu ME, Adams RH. Regulation of signaling interactions and receptor endocytosis in growing blood vessels. *Cell Adh Migr.* 2014;8(4):366-77. doi: 10.4161/19336918.2014.970010
29. Xiao Z, Carrasco R, Kinneer K, Sabol D, Jallal B, Coats S, Tice DA. EphB4 promotes or suppresses Ras/MEK/ERK pathway in a context-dependent manner: implications for EphB4 as a cancer target. *Cancer Biol Ther.* 2012 Jun;13(8):630-37. doi: 10.4161/cbt.20080
30. Salgia R, Kulkarni P, Gill PS. EphB4: A promising target for upper aerodigestive malignancies. *Biochim Biophys Acta.* 2018 Apr;1869(2):128-37. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.01.003
31. Hashimoto T, Tsuneki M, Foster TR, Santana JM, Bai H, Wang M, Hu H, Hanisch JJ, Dardik A. Membrane-mediated regulation of vascular identity. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2016 Mar;108(1):65-84. doi: 10.1002/bdrc.21123
32. Kudo FA, Muto A, Maloney SP, Pimiento JM, Bergaya S, Fitzgerald TN, Westvik TS, Frattini JC, Breuer CK, Cha CH, Nishibe T, Tellides G, Sessa WC, Dardik A. Venous identity is lost but arterial identity is not gained during vein graft adaptation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(7):1562-71. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.143032
33. Muto A, Yi T, Harrison KD, Dóvalos A, Fancher TT, Ziegler KR, Feigel A, Kondo Y, Nishibe T, Sessa WC, Dardik A. Eph-B4 prevents venous adaptive remodeling in the adult arterial environment. *J Exp Med.* 2011 Mar 14;208(3):561-75. doi: 10.1084/jem.20101854
34. Model LS, Hall MR, Wong DJ, Muto A, Kondo Y, Ziegler KR, Feigel A, Quint C, Niklason L, Dardik A. Arterial shear stress reduces eph-b4 expression in adult human veins. *Yale J Biol Med.* 2014 Sep;87(3):359-71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4144290>
35. Berard X, Déglise S, Alonso F, Saucy F, Meda P, Bordenave L, Corpataux JM, Haefliger JA. Role of hemodynamic forces in the ex vivo arterialization of human saphenous veins. *J Vasc Surg.* 2013 May;57(5):1371-82. doi: 10.1016/j.jvs.2012.09.041
36. Wong DJ, Lu DY, Protack CD, Kuwahara G, Bai H, Sadaghianloo N, Tellides G, Dardik A. Ephrin type-B receptor 4 activation reduces neointimal hyperplasia in human saphenous vein in vitro. *J Vasc Surg.* 2016 Mar;63(3):795-804. doi: 10.1016/j.jvs.2014.09.036
37. Ivanov AN, Bugaeva IO, Kurtukova MO. Structural characteristics of human and other mammalian endothelial cells. *Tsitologiya.* 2016;58(9):657-65. http://www.tsitologiya.cytspb.rssi.ru/58_9/ivanov1.pdf (in Russ.)
38. Rivera M, Muto A, Feigel A, Kondo Y, Dardik A. Venous and arterial identity: a role for caveolae? *Vascular.* 2009 Jun;17(1):S10-14. doi: 10.2310/6670.2008.00088
39. Yu J, Bergaya S, Murata T, Alp IF, Bauer MP, Lin MI, Drab M, Kurzchalia TV, Stan RV, Sessa WC. Direct evidence for the role of caveolin-1 and caveolae in mechanotransduction and remodeling of blood vessels. *J Clin Invest.* 2006 May 1;116(5):1284-91. doi: 10.1172/jci27100
40. Jadowiec CC, Feigel A, Yang C, Feinstein AJ, Kim ST, Collins MJ, Kondo Y, Muto A, Dardik A. Reduced adult endothelial cell EphB4 function promotes venous remodeling. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2013 Apr 1;304(7):C627-35. doi: 10.1152/ajpcell.00333.2012
41. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012 Apr;33(7):829-37, 837a-837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304
42. Onan B, Erkanli K, Onan IS, Ersoy B, Canilloglu YE, Senturk GE, Hurdag C, Yeniterzi M. The impact of vessel clamps on endothelial integrity and function of saphenous vein grafts. *Ann Vasc Surg.* 2014 Jul;28(5):1113-22. doi: 10.1016/j.avsg.2014.01.020
43. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS. Correction of endothelial dysfunction as a component in treatment for atherosclerosis obliterans of lower-limb arteries. *Angiologiya i Sosud Khirurgiya.* 2014;20(3):17-22. <http://www.angiolsurgery.org/magazine/2014/3/2.htm> (in Russ.)
44. Sugimoto M, Yamanouchi D, Komori K. Therapeutic approach against intimal hyperplasia of vein grafts through endothelial nitric oxide synthase/nitric oxide (eNOS/NO) and the Rho/Rho-kinase pathway. *Surg Today.* 2009;39(6):459-65. doi: 10.1007/s00595-008-3912-6
45. Chen Z, Bakhshi FR, Shajahan AN, Sharma T, Mao M, Trane A, Bernatchez P, van Nieuw Amerongen GP, Bonini MG, Skidgel RA, Malik AB, Minshall RD. Nitric oxide-dependent Src activation and resultant caveolin-1 phosphorylation promote eNOS/caveolin-1 binding and eNOS inhibition. *Mol Biol Cell.* 2012 Apr;23(7):1388-98. doi: 10.1091/mbc.E11-09-0811
46. Bernatchez P, Sharma A, Bauer PM, Marin E, Sessa WC. A noninhibitory mutant of the caveolin-1 scaffolding domain enhances eNOS-derived NO synthesis and vasodilation in mice. *J Clin Invest.* 2011 Sep;121(9):3747-55. doi: 10.1172/JCI44778
47. Wang M, Collins MJ, Foster TR, Bai H, Hashimoto T, Santana JM, Shu C, Dardik A. Eph-B4 mediates vein graft adaptation by regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Vasc Surg.* 2017 Jan;65(1):179-89. doi: 10.1016/j.jvs.2015.11.041
48. Kalinin RE, Pshennikov AS, Suchkov IA. Reperfusion injury of tissues in lower limb arterial reconstructive surgery. *Novosti Khirurgiya.* 2015;23(3):348-52. doi: 10.18484/2305-0047.2015.3.348 (in Russ.)

Адрес для корреспонденции

390026, Российская Федерация,
г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9,
Рязанский государственный медицинский

Address for correspondence

390026, The Russian Federation,
Ryazan, Vysokovolttnaya Str., 9,
Ryazan State Medical University,

университет им. акад. И.П. Павлова,
кафедра сердечно-сосудистой,
рентгенэндоваскулярной, оперативной
хирургии и топографической анатомии,
тел. +7 910 900-95-23,
e-mail: pshennikov1610@rambler.ru,
Пшенников Александр Сергеевич

Сведения об авторах

Калинин Роман Евгеньевич, д.м.н., профессор,
ректор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой,
рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии
и топографической анатомии, Рязанский госу-
дарственный медицинский университет им. акад.
И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Сучков Игорь Александрович, д.м.н., доцент, про-
ректор по научной работе и инновационному раз-
витию, профессор кафедры сердечно-сосудистой,
рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии
и топографической анатомии, Рязанский госу-
дарственный медицинский университет им. акад.
И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Пшенников Александр Сергеевич, к.м.н., доцент,
декан лечебного факультета, доцент кафедры сер-
дечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, опе-
ративной хирургии и топографической анатомии,
Рязанский государственный медицинский универ-
ситет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Российская
Федерация.
<http://orcid.org/0000-0002-1687-332X>

Виноградов Сергей Андреевич, клинический ор-
динатор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэн-
доваскулярной, оперативной хирургии и топогра-
фической анатомии, Рязанский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Рязань, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0001-8547-4798>

Информация о статье

*Получена 4 июня 2018 года.
Принята в печать 17 декабря 2018 г.
Доступна на сайте 28 февраля 2019 г.*

Department of Cardiovascular, Endovascular,
Operative Surgery and Topographic Anatomy,
Tel. +7 910 900-95-23,
e-mail: pshennikov1610@rambler.ru,
Alexander S. Pshennikov

Information about the authors

Kalinin Roman E., MD, Professor, Rector, Head
of the Department of Cardiovascular, Endovascular,
Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan
State Medical University, Ryazan, Russian Federation.
<http://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Suchkov Igor A., MD, Associate Professor, Vice-Rector
for Research and Innovative Development, Professor
of the Department of Cardiovascular, Endovascular,
Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan
State Medical University, Ryazan, Russian Federation.
<http://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Pshennikov Alexander S., PhD, Associate Professor,
Dean of the Medical Faculty, Associate Professor
of the Department of Cardiovascular, Endovascular,
Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan
State Medical University, Ryazan, Russian Federation.
<http://orcid.org/0000-0002-1687-332X>

Vinogradov Sergey A., Clinical Intern of the Department
of Cardiovascular, Endovascular, Operative Surgery
and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical
University, Ryazan, Russian Federation.
<http://orcid.org/0000-0001-8547-4798>

Article history

*Arrived 04 June 2018
Accepted for publication 17 December 2018
Available online 28 February 2019*